

**Basalmembranveränderungen
bei Brustdrüsenerkrankungen unter
besonderer Berücksichtigung von
Karzinomen mit beginnender Invasion**

Vorgelegt

von

Werner Grünsteidel

aus

Gunzenhausen

*Diss. Erlangen
1984*

1984 № 54



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik für Frauenheilkunde mit Poliklinik
und Hebammenschule der
Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. K.G. Ober

BASALMEMBRANVERÄNDERUNGEN BEI BRUSTDRÜSENERKRANKUNGEN
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG VON KARZINOMEN
MIT BEGINNENDER INVASION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Werner Grünsteidel
aus Gunzenhausen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Priv.-Doz. Dr. A.H. Tulusan
Korreferent: Prof. Dr. K.G. Ober
Tag der mündlichen Prüfung: 09.01.1984

Meiner Frau Jutta

Diese Arbeit wurde mit Unterstützung des Sonderforschungsbereichs 118, Teilprojekt D1, der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung	S.	2
II.	Material und Methoden	S.	4
III.	Ergebnisse	S.	6
IV.	Diskussion	S.	16
V.	Zusammenfassung	S.	19
VI.	Anhang I (Tabellen)	S.	21
VII.	Anhang II (Abbildungen)	S.	25
VIII.	Anhang III (Färbemethode)	S.	43
IX.	Literaturverzeichnis	S.	44

I. EINLEITUNG

Nach der klassischen Definition von HISS (16) ist die Basalmembran (BM) eine membranöse Struktur, die sich aus retikulären Fasern und Mukopolysacchariden zusammensetzt. Spätere Arbeiten (DENDUCHIS, 1975) präzisierten dieses Ergebnis und zeigten, daß sie zu 60% aus Kollagen Typ IV, Glykoproteinen und Glykosaminoglykanen aufgebaut ist, was ihre Darstellbarkeit durch PAS-Färbung und Silberimprägnation erklärt.

Zu den Aufgaben der BM gehört in erster Linie die Abgrenzung bestimmter Strukturen (Epidermis, Nerven- und Muskelzellen, Epi- und Endothelien) vom umgebenden Bindegewebe, wozu sie, vermutlich ausschließlich von diesen Strukturen, produziert wird.

Zu ihren Aufgaben gehört ferner:

- Ein Gerüst für die Gewebearchitektur zu bilden (25).
- Strukturelle Stabilität herzustellen (CAUGFIELD und FARQUHAR, 1974).
- Als Barriere selektiver Permeabilität zu fungieren (MURPHEY UND JOHNSON, 1972).

Außerdem spielt sie nach VRACKO (25) eine Rolle bei Zellerneuerungen.

Neben der lichtmikroskopisch gut sichtbaren BM, die je nach Darstellung 1 - 6 μ dick ist, kann elektronenmikroskopisch eine weitere Grenzstruktur, die Basallamina (BL), nachgewiesen werden. Diese ist rein aus Mukopolysacchariden aufgebaut und liegt mit einer Dicke von 400 - 600 Å den Endothelien oder entsprechenden Zellverbänden direkt an.

In den Mittelpunkt der Diskussion rückt die BM als BRODERS (4) bei seiner Definition des Carcinoma in situ (CIS) die unversehrte BM als Indiz für eine noch nicht erfolgte Invasion wertete. Durch spätere Arbeiten wurde diese Hypothese bestätigt. In ihnen wurden intakte BMen bei CIS und nicht-invasiven Karzinomen beschrieben (1, 10, 19).

Diese Ergebnisse, verbunden mit weiteren klinischen und morphologischen Befunden, führten dazu, daß die Auffassung, ein invasiver Brustkrebs entstehe aus seiner in situ Form, insbesondere bei dukталen Karzinomen zu einem weitgehend anerkannten Konzept wurde. Die Ursachen für den Beginn der Invasion blieben allerdings bis heute ungeklärt, obwohl große Anstrengungen unternommen wurden, die Grauzone zwischen intraduktalem und beginnenden invasiven Karzinom aufzuklären (8, 13, 14, 19, 24). Vieles spricht dafür, daß die BM bei diesem Vorgang eine große Rolle spielt.

Es schien daher von Interesse, das Verhalten von BM und BL bei nichtinvasiven, invasiven und vor allem bei Karzinomen mit beginnender Invasion zu untersuchen. Ergänzend hierzu wurde die BM anderer Brustdrüsenerkrankungen und unveränderter Brustdrüsen beurteilt.

Im einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie läßt sich die BM unveränderter Brustdrüsen charakterisieren ?
2. Wie verhält sich die BM bei verschiedenen Brustdrüsen-erkrankungen ?
3. Welche Veränderungen an BM und BL gehen einer Invasion eines Karzinoms voraus, und wie verhalten sie sich bei beginnender Invasion ?
4. Lassen sich aufgrund der BM-Veränderungen bei einem nichtinvasiven Karzinom Aussagen darüber machen, ob an anderer Stelle eine Invasion stattgefunden hat ?
5. Hat die Beurteilung von BM-Veränderungen eine Relevanz für die klinische Diagnostik ?



II. MATERIAL UND METHODEN

Die vorliegende Arbeit basiert auf der Untersuchung von 468 Präparaten von Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik Erlangen der Jahre 1968 - 1980.

Untersucht wurden im einzelnen:

- | | |
|--|------------|
| 1. Unveränderte Brustdrüsen | (50 Fälle) |
| 2. Periduktale Entzündungen | (19 Fälle) |
| 3. Gutartige proliferative Veränderungen | |
| - Adenome und Adenosen | (19 Fälle) |
| - Fibrosen | (23 Fälle) |
| - Fibroadenome | (48 Fälle) |
| - Mastopathien I. Grades* | (59 Fälle) |
| 4. Sog. dysplastische Veränderungen | |
| - Mastopathien II. Grades* | (20 Fälle) |
| - Mastopathien III. Grades* | (14 Fälle) |
| - Papillome und Papillomatosen | (17 Fälle) |
| 5. Carcinoma lobulare in situ | (18 Fälle) |
| 6. Nichtinvasive duktale Karzinome | (33 Fälle) |
| 7. Karzinome mit beginnender Invasion | |
| - duktale Formen | (29 Fälle) |
| - lobuläre Formen | (3 Fälle) |
| 8. Invasive Karzinome | |
| - ohne Lymphozyteninfiltration | (38 Fälle) |
| - mit Lymphozyteninfiltration | (29 Fälle) |

Die Untersuchung erfolgte an mit Silberimprägnation (nach GOMORI modifiziert nach NOVOTNY, siehe Anhang III, S. 43) dargestellten Paraffinschnitten. Abschnitte, die von besonderem Interesse erschienen, wurden für eine Beurteilung im Semidünnschnitt in Epon - 812 umgebettet und mit Toluidinblau oder nach MOVAT angefärbt. Teilweise wurden diese

* Einteilung der Mastopathien nach PRECHTEL (21)

Untersuchungen durch Beobachtungen am Transmissions-Elektronenmikroskop (Siemens Elmiskop - 101) ergänzt. (Darstellung der Ultradünnschnittpräparate durch Uranylazetat und Bleizitrat).

Die Beurteilung der BM erfolgte nach vorgegebenen Kriterien, die sich aus Voruntersuchungen ergeben hatten.

Diese waren im einzelnen:

1. Abgrenzbarkeit und Dicke* der BM,
2. Veränderungen der BM-Kontinuität
 - Unterbrechungen der Kontinuität ohne ersichtlichen Grund
 - Unterbrechungen durch vordringende Tumorzellen
 - keine geordnete BM mehr nachweisbar
3. Veränderungen der BM-Struktur
 - wellige BM
 - Ausstülpungen
 - Neubildungen
 - Ausbuchtungen
 - Aufsplitterungen
 - Zerfaserungen der BM
4. Veränderungen des Bindegewebes in der unmittelbaren Umgebung der beurteilten BM
 - Verdichtungen
 - Zersplitterungen

(Schematische Darstellung der BM-Beurteilungskriterien auf S. 26, Abb. 1)

Damit die BM-Veränderungen verschiedener Abschnitte des Brustdrüsensystems getrennt ausgewertet und verglichen werden konnten, wurde dieses nach WELLINGS (27) unterteilt in:

- Azini und Endstücke (A/E),
- intralobuläre terminale Duktuli (ITD),
- extralobuläre terminale Duktuli (ETD),
- große Gänge (D).

*Die Dicke der BM wurde mit Hilfe eines Meßokulars unter Ölimersion gemessen (Vergr. 1000-fach; Meßgenauigkeit 1,3µ)

Brüstdrüsenveränderungen, die den gesamten terminalen Drüsenabschnitt betrafen (siehe Anhang I, Tab. 3, S. 24), wurden mit der von WELLINGS definierten terminalen duktulär-lobulären Einheit (TDLE) unveränderter Brustdrüsen verglichen, die sich aus A/E, ITD und ETD zusammensetzt. Bei duktafen Veränderungen (siehe Anhang I, Tab. 2, S. 23) wurden zum Vergleich die ETD und D unveränderter Drüsen zusammengefaßt.

III. ERGEBNISSE

1. Unveränderte Brustdrüsen

Bei den unveränderten Brustdrüsen (50 Fälle) wurde die BM in allen nach WELLINGS definierten Drüsenabschnitten getrennt beurteilt und ausgewertet.

Es zeigte sich, daß sie eine geschlossene Struktur darstellte, die in den meisten Fällen und in allen Drüsenabschnitten gut vom umgebenden Bindegewebe abgrenzbar war. Ihre Dicke betrug bei den A/E 1,6 μ , bei den ITD 2,3 μ , bei den ETD 2,7 μ und bei den D 3,0 μ . Dabei fanden sich je nach Drüsenabschnitt in 14 - 20% der Fälle Kontinuitätsunterbrechungen. Auffallend war, daß ausschließlich im Bereich der Gänge Ausstülpungen in Richtung Drüsenlumen beobachtet werden konnten (ITD: 32% der Fälle, ETD: 91%, D: 84%), und daß Zerfaserungen nur im Bereich der A/E mit größerer Häufigkeit auftraten (34% der Fälle).

In einigen Fällen konnten daneben wellige BMen und BM-Aufsplitterungen gefunden werden, und zwar in allen Drüsenabschnitten etwa gleich häufig.

(Siehe Anhang I, Tab. 1; Anhang II, Abb. 2).

2. Periduktale Entzündungen

Bei den periduktalen Entzündungen fand sich eine gut abgrenzbare BM, die, verglichen mit der BM von ETD und D unveränderter Brustdrüsen, eine starke Verdünnung ($1,5\mu$) mit häufigen Kontinuitätsunterbrechungen (82% der Fälle) und Aufsplitterungen (71% der Fälle) aufwies. Die für die Gänge unveränderte Brustdrüsen typischen Ausstülpungen der BM konnten hier in wenigen Fällen (12%) beobachtet werden. Wellige BMen oder BM-Zerfaserungen traten nicht auf.

Deutlich verändert war außerdem das von der Entzündung mitbetroffene Bindegewebe, dessen Strukturen in allen beobachteten Fällen durch die Lymphozyteninfiltration völlig zersplittert waren.

(Siehe Anhang I, Tab. 1; Anhang II, Abb. 3)

3. Benigne proliferative Veränderungen

3.1. Adenome und Adenosen

Bei den Adenomen und Adenosen (19 Fälle), die nach WELLINGS (27) und BÄSSLER (2) als Veränderungen der A/E aufgefaßt wurden, war die BM, wie bei unveränderten Brustdrüsen, $1,6\mu$ dick und in allen Fällen gut vom umgebenden Bindegewebe abgrenzbar. Etwas häufiger als bei unveränderten A/E zeigte die BM Kontinuitätsunterbrechungen (32% der Fälle), Aufsplitterungen (37% der Fälle) und wellige Strukturen (26% der Fälle), wobei diese immer im Zentrum größerer Herde zu finden waren. BM-Zerfaserungen (37% der Fälle) und Ausstülpungen der BM traten nur unwesentlich häufiger als bei unveränderten Brustdrüsen auf.

(Siehe Anhang I, Tab. 1; Anhang II, Abb. 4)

3.2. Fibrosen

Bei den Fibrosen (23 Fälle) wurden alle nach WELLINGS definierten Drüsenabschnitte beurteilt. Dabei zeigten sich kaum Unterschiede zu unveränderten Brustdrüsen. Lediglich im Bereich der ETD und D konnten Ausbuchtungen (17% der Fälle) und Zerfaserungen (10% der Fälle) etwas häufiger beobachtet werden. Im Bereich der A/E waren Aufsplitterungen (35% der Fälle) etwas vermehrt.

Die mittlere Dicke (bei den A/E 1,7 μ , bei den ETD und D 2,7 μ) und die übrigen Kriterien zeigten nur unbedeutende Abweichungen zu unveränderten Brustdrüsen.

(Siehe Anhang I, Tab. 1 und 2)

3.3. Fibroadenome

Die Fibroadenome wurden als Veränderungen des gesamten terminalen Drüsenabschnitts aufgefaßt (2, 27). Beim Vergleich mit unveränderten TDLE fiel auf, daß nur 23% der Fälle eine gut vom umgebenden Bindegewebe abgrenzbare BM besaßen, wobei dieses in fast allen Fällen (90%) verdichtet war.

Abgrenzbare BMen hatten eine mittlere Dicke von 2,3 μ . Damit waren sie geringgradig dünner als bei unveränderten Brustdrüsen. Kontinuitätsunterbrechungen und Aufsplitterungen der BM waren in diesen Fällen etwas seltener zu finden (8% bzw. 13% der Fälle). Daneben konnten noch in einigen Fällen BM-Ausbuchtungen beobachtet werden (6% der Fälle). Wellige BMen traten nicht auf. BM-Ausstülpungen hatten die gleiche Häufigkeit wie bei unveränderten TDLE. (Siehe Anhang I, Tab. 1 und 3; Anhang II, Abb. 5)

3.4. Mastopathien I. Grades*

Die Mastopathien wurden, wie die Fibroadenome, als Veränderungen des gesamten terminalen Drüsenabschnitts aufgefaßt und ausgewertet.

Bei den Mastopathien I. Grades (59 Fälle) fand sich eine in den meisten Fällen (98%) gut vom umgebenden Bindegewebe abgrenzbare BM, mit einer mittleren Dicke von 2,3 μ (d.h. die BM war gegenüber unveränderten TDLE leicht verdünnt). In einigen Fällen wies sie, im Unterschied zu unveränderten Brustdrüsen, Neubildungen (7% der Fälle) und Ausbuchtungen (3% der Fälle) auf. BM-Ausstülpungen, -Aufsplitterungen und -Zerfaserungen traten mit etwa gleicher Häufigkeit wie bei unveränderten TDLE auf.

(Siehe Anhang I, Tab. 1 und 3; Anhang II, Abb. 6)

4. Sogenannte Dysplasien

4.1. Mastopathien II. Grades

Bei den Mastopathien II. Grades (20 Fälle) war die BM in allen beobachteten Fällen gut vom umgebenden Bindegewebe abgrenzbar. Ihre mittlere Dicke betrug 2,2 μ , das heißt, sie war ähnlich wie bei den Fibroadenomen und Mastopathien I. Grades leicht verdünnt. Dabei zeigte sie relativ häufig Aufsplitterungen (40% der Fälle) und Neubildungen (35% der Fälle). Alle übrigen Kriterien boten nur geringfügige Unterschiede zu unveränderten TDLE.

(Siehe Anhang I, Tab. 1 und 3; Anhang II, Abb. 6)

* Einteilung der Mastopathien nach PRECHTEL (21)

4.2. Mastopathien III. Grades

Auch bei den Mastopathien III. Grades (20 Fälle) war die BM in allen Fällen gut vom umgebenden Bindegewebe abgrenzbar. Ihre mittlere Dicke betrug $1,9 \mu$. Damit war sie gegenüber unveränderten Brustdrüsen deutlich und sogar gegenüber den Mastopathien I. und II. Grades leicht verdünnt. Die Kontinuität war in den meisten Fällen erhalten (Kontinuitätsunterbrechungen in 14% der Fälle). Aufsplitterungen und Neubildungen waren vermehrt, wenn auch weniger stark als bei Mastopathien II. Grades. Daneben fanden sich in 14% der Fälle BM-Ausbuchtungen und in 7% der Fälle verdichtete Bindegewebsstrukturen in der Umgebung der Mastopathie. BM-Zerfaserungen konnten so gut wie in keinem Fall beobachtet werden.

(Siehe Anhang I, Tab. 1 und 3; Anhang II, Abb. 6)

Bei den Zysten und Gangektasien der Mastopathien zeigten die BM-Veränderungen keine Abhängigkeit von den nach PRECHTEL definierten Mastopathiegraden. Sowohl bei der "einfachen" Mastopathia cystica fibrosa, als auch bei den Mastopathien mit Epithelproliferationen und Zellatypien konnte ihre BM nur in etwa der Hälfte der Fälle von einem sehr häufig verdichteten Bindegewebe (70% der Fälle) abgegrenzt werden. Abgrenzbare Bmen waren deutlich verdickt ($3,6 \mu$). Dabei war die Kontinuität in allen Fällen erhalten und Ausstülpungen (11% der Fälle), Aufsplitterungen (60% der Fälle) und Zerfaserungen (3% der Fälle) konnten nur relativ selten beobachtet werden.

(Siehe Anhang I, Tab. 1 und 2)

Etwas anders verhielten sich Zysten mit apokriner Metaplasie. Bei ihnen war die BM in allen Fällen gut vom umgebenden Bindegewebe abgrenzbar, wobei sie auch hier mit einer mittleren Dicke von $3,0 \mu$ deutlich verdickt war. Das umgebende Bindegewebe zeigte nur in 6% der Fälle verdichtete Strukturen. Auffallend war, daß in keinem Fall BM-Ausstülpungen, jedoch in 97% der Fälle BM-Neubildungen beobachtet werden konnten. Die übrigen Kriterien (wellige BM, Auf-

splitterungen, Zerfaserungen) fanden sich seltener als bei unveränderten Brustdrüsen.

(Siehe Anhang I, Tab. 1 und 3; Anhang II, Abb. 7)

4.3. Papillome und duktale Papillomatosen

Bei den Papillomen und dukталen Papillomatosen (17 Fälle) konnte die BM nur in etwa der Hälfte der Fälle vom umgebenden Bindegewebe abgegrenzt werden, das in 35% der Fälle verdichtete Strukturen aufwies. Abgrenzbare BMen waren etwas verdickt (3,1 μ). Häufiger als bei unveränderten ETD und D zeigte dabei die BM, durch welche die Papillome bzw. Papillomatosen vom umgebenden Bindegewebe abgegrenzt wurden, Kontinuitätsunterbrechungen (41% der Fälle). Daneben konnten in sehr vielen Fällen BM-Neubildungen beobachtet werden (88% der Fälle). BM-Ausstülpungen traten seltener als bei unveränderten ETD und D auf (12% der Fälle). Wellige BMen konnten nicht beobachtet werden. In den übrigen Kriterien (Aufsplitterungen, Zerfaserungen) fanden sich nur unbedeutende Abweichungen zu unveränderten Brustdrüsen.

(Siehe Anhang I, Tab. 1 und 2; Anhang II, Abb. 8)

5. Carcinoma lobulare in situ (CLIS) und nichtinvasive duktale Karzinome

In dieser Gruppe wurden nur Präparate berücksichtigt, die in unmittelbarer Umgebung eines CLIS bzw. nichtinvasiven dukталen Karzinoms keinen invasiven Krebs aufwiesen.

5.1. Carcinoma lobulare in situ (CLIS)

Auch bei den CLIS (18 Fälle) war die BM in allen beobachteten Fällen gut vom umgebenden Bindegewebe abgrenzbar.

Ihre mittlere Dicke betrug $1,4 \mu$, d.h. sie war gegenüber unveränderten Drüsen etwas verdünnt. Deutlich häufiger waren dabei Kontinuitätsunterbrechungen (50% der Fälle) und Aufsplitterungen (67% der Fälle) zu finden. Daneben konnten in 50% der Fälle BM-Ausstülpungen beobachtet werden, die bei unveränderten Brustdrüsen nur in Bereichen distal der ITD auftraten. Ferner zeigten sich noch Neubildungen und Ausbuchtungen der BM in einigen wenigen Beobachtungen (beide in 6% der Fälle). Außerdem war die Zahl der Fälle mit welligen BMen etwas vermehrt. (Siehe Anhang I, Tab. 1; Anhang II, Abb. 9)

Die zusätzlich durchgeführten elektronenmikroskopischen Untersuchungen der BL dieser CLIS zeigten BL-Defekte an einzelnen Stellen, ohne daß Invasionen nachweisbar gewesen wären.

5.2. Nichtinvasive duktale Karzinome

Bei den nichtinvasiven dukталen Karzinomen (33 Fälle) war die BM ebenfalls in der Mehrzahl der Fälle gut vom umgebenden Bindegewebe abgrenzbar (94% der Fälle). Mit einer mittleren Dicke von $1,7 \mu$ war sie dabei gegenüber der BM unveränderter Gänge stark verdünnt. Kontinuitätsunterbrechungen waren etwas häufiger (33% der Fälle), Ausstülpungen in Richtung Drüsenlumen deutlich seltener (18% der Fälle). BM-Neubildungen und -Ausbuchtungen, die bei unveränderten Drüsen in keinem Fall auftraten, konnten in 42% bzw. 52% der Fälle beobachtet werden. Ferner zeigte sich das umgebende Bindegewebe in 12% der Fälle verdichtet. Bezüglich der BM-Aufsplitterungen konnten keine Unterschiede zu unveränderten Brustdrüsen gefunden werden. (Siehe Anhang I, Tab. 1 und 2; Anhang II, Abb. 10 und 11)

Elektronenmikroskopisch konnten auch hier, wie bei den CLIS, Defekte der BL ohne Zeichen einer Tumordinvasion nachgewiesen werden.

(Siehe Anhang I, Abb. 11)

6. Karzinome mit beginnender Invasion

Zu den Karzinomen mit beginnender Invasion wurden die Fälle gerechnet, bei denen neben einem großen intraduktalen bzw. intralobulären Karzinom ein kleiner invasiver Bezirk nachweisbar war.

6.1. Duktale Karzinome mit beginnender Invasion

Die dukталen Karzinome mit beginnender Invasion (29 Fälle) waren dadurch gekennzeichnet, daß entweder ganze Tumorzapfen, oder einzelne Tumorzellen durch eine stark alterierte BM durchgebrochen waren. Elektronenmikroskopische Untersuchungen dieser Bezirke zeigten eine völlige Destruktion sowohl der BM als auch der BL an den Stellen, wo lichtmikroskopisch eine Invasion gesehen worden war.

In den nicht von der Invasion betroffenen Bereichen verhielt sich die BM ähnlich wie bei rein intraduktalen Karzinomen. Lediglich in der BM-Dicke (mit 1,5 μ dünner als bei nicht-invasiven dukталen Karzinomen) und in der Häufigkeit der BM-Ausbuchtungen und -Aufsplitterungen (beide in 76% der Fälle und damit häufiger als bei nichtinvasiven dukталen Karzinomen) zeigten sich deutlichere Unterschiede. Auffällig war noch, daß das umgebende Bindegewebe in 83% der Fälle verdichtete Strukturen aufwies.

(Siehe Anhang, I, Tab. 1 und 2; Anhang II, Abb. 12)

6.2. Lobuläre Karzinome mit beginnender Invasion

Bei den drei beobachteten lobulären Karzinomen mit beginnender Invasion fiel auf, daß unter Verwendung der konventionellen Lichtmikroskopie trotz nachgewiesener Invasion die BM intakt erschien. Sie war zwar verdünnt (1,0 μ) und zeigte deutliche Veränderungen in Form von Aufsplitterungen und Ausstülpungen in jeweils zwei der beobachteten Fälle, eine direkte Invasion konnte aber erst unter Verwendung verfeiner-

ter histologischer Methoden (Semidünnschnitt-Technik, Transmissions-Elektronenmikroskopie) nachgewiesen werden. Hier zeigten sich Durchbrüche von einzelnen Tumorzellen durch die BM bzw. BL, die als Invasionsbeginn angesehen werden mußten.

(Siehe Anhang I, Tab. 1; Anhang II, Abb. 13)

7. Invasive Karzinome

Die invasiven Karzinome boten, unabhängig welchem histologischen Typs sie angehörten, ein sehr einheitliches Bild bezüglich ihrer BM-Veränderungen. Unterschiede ergaben sich nur, wenn größere Lymphozyteninfiltrationen vorlagen. Diese Fälle wurden gesondert ausgewertet.

7.1. Invasive Karzinome ohne Lymphozyteninfiltration (LY)

Bei den invasiven Karzinomen ohne LY war in allen Fällen die BM völlig destruiert. Damit waren weder die BM-Dicke, noch die übrigen BM-Kriterien beurteilbar. Das umgebende Bindegewebe zeigte sich in den meisten Fällen durch die Tumordinvasion verdichtet (85% der Fälle). In den restlichen Fällen war es völlig zersplittert.

Bemerkenswert war, daß auch hochdifferenzierte tubuläre Karzinome (18 Fälle), die im HE-Präparat oft sehr schwer von bestimmten Formen sklerosierender Adenosen zu unterscheiden waren, im Gegensatz zu diesen in allen beobachteten Fällen eine völlig destruierte BM aufwiesen.

(Siehe Anhang I, Tab. 1; Anhang II, Abb. 14,15,16)

7.2. Invasive Karzinome mit Lymphozyteninfiltration (LY)

Auch bei den invasiven Karzinomen mit LY war die BM in allen beobachteten Fällen völlig destruiert. Daneben zeigte das umgebende Bindegewebe, ähnlich wie bei den Entzündungen, in fast allen Fällen (97%) starke Zersplitterungen.

(Siehe Anhang I, Tab. 1; Anhang II, Abb. 14)

Faßt man die Ergebnisse bezüglich der BM- und BL-Kontinuität der verschiedenen Brustdrüsenerkrankungen zusammen, so kann man folgendes Schema aufstellen (Siehe Anhang II, Abb. 17):

1. Bei allen gutartigen Veränderungen sind die BM und die BL intakt.
2. Bei dukталen und lobulären Carcinoma in situ zeigt die BL an einigen Stellen Lücken. Die BM ist dabei grundsätzlich intakt, weist aber deutliche Veränderungen auf, wie: verdünnte BM, Kontinuitätsunterbrechungen der BM, BM-Ausstülpungen, -Neubildungen und -Aufsplitterungen.
3. Bei Karzinomen mit beginnender Invasion sind die BM und die BL an einzelnen Stellen durchbrochen, wobei man zwei Formen unterscheiden kann:
 - a) Durchbruch einzelner Tumorzellzapfen,
 - b) Durchbruch einzelner Tumorzellen an mehreren Stellen.
4. Bei invasiven Karzinomen sind die BM und die BL völlig destruiert.

IV. DISKUSSION

Viele Autoren haben bereits versucht, die Rolle der BM bei Erkrankungen der Mamma aufzuschlüsseln. Berücksichtigt wurden dabei allerdings hauptsächlich CIS oder beginnend invasive Karzinome (1, 10, 12, 14, 17, 19, 24, 25).

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die BM-Veränderungen des gesamten Spektrums der Brustdrüsenerkrankungen und die BM unveränderter Brustdrüsen zu beurteilen.

Dabei fiel zunächst auf, daß die BM in verschiedenen Abschnitten unveränderter Drüsen unterschiedliche Dicken aufwies, und zwar nahm ihre Dicke von den A/E bis zu den D kontinuierlich zu (siehe S. 6). Die beobachtete mittlere Dicke von $1,6 \mu$ im Bereich der A/E entsprach dabei den Resultaten früherer Arbeiten (1, 10).

Demgegenüber zeigte sich die BM bei Brustdrüsenerkrankungen mit Epithelzellatypie (Mastopathien III. Grades, CLIS, nicht-invasive Karzinome) und bei Lymphozyteninfiltrationen deutlich verdünnt. Bei letzteren war daneben das betroffene Bindegewebe völlig zersplittert. Demzufolge dürfte in diesen Fällen die BM-Verdünnung auf einer Destruktion der retikulären Elemente der BM beruhen. Bei den Brustdrüsenerkrankungen mit Zellatypie liegt die Ursache für die verdünnte BM wahrscheinlich in einer BM-Alteration durch die atypischen Zellen selbst, entsprechend den Ergebnissen von LIOTTA (17), der bei CIS- und Karzinomzellen enzymatisch-lytische Eigenschaften nachweisen konnte.

Verdickt zeigte sich die BM vor allem bei Mastopathiezysten. Hierfür dürfte ein rein mechanisch bedingtes Zusammenschieben von BM und Bindegewebe die Ursache sein.

Bei den unveränderten Brustdrüsen fiel weiter auf, daß die BM besonders im Bereich der Gänge Ausstülpungen in Richtung Drüsenlumen aufwies. Bei starken Epithelproliferationen in diesen Drüsenabschnitten, wie bei Papillomen, duktalem Papillomatosen und duktalem Karzinomen, traten diese Strukturen in den Hintergrund und wurden von richtiggehenden BM-Neubildungen ersetzt.

Ähnliches konnte bei den A/E beobachtet werden. Hier traten bei Epithelproliferationen, wie bei CLIS und lobulären Karzinomen, BM-Ausstülpungen auf, die bei unveränderten Brustdrüsen nicht gefunden werden konnten. Damit scheinen die BM-Ausstülpungen und -Neubildungen eine direkte Beziehung zur "Schichtigkeit" des Drüsenepithels zu haben und erfüllen wahrscheinlich eine Art Stützfunktion.

Erkrankungsabhängig verändert zeigten sich noch die BM-Kontinuität und die Häufigkeit der BM-Aussplitterungen und -Ausbuchtungen.

Dabei konnten Kontinuitätsstörungen im Sinne von Kontinuitätsunterbrechungen ohne ersichtlichen Grund und BM-Aussplitterungen vor allem bei Entzündungen, Papillomen, dukталen Papillomatosen, CLIS und dukталen Karzinomen gefunden werden, also bei Veränderungen, die entweder eine Lymphozyteninfiltration oder Epithelproliferation aufzuweisen hatten.

BM-Ausbuchtungen traten fast ausschließlich bei nichtinvasiven dukталen Karzinomen und in noch stärkerem Ausmaß bei dukталen Karzinomen mit beginnender Invasion auf. Da die BM in diesen Bereichen stark verdünnt war und bei der BL an mehreren Stellen Lücken nachgewiesen werden konnten, scheinen sie in einem Zusammenhang mit der beginnenden Invasion zu stehen. Direkte Hinweise auf eine beginnende Invasion, wie sie von anderen Autoren (9, 20) in Kontinuitätsunterbrechungen und Durchbrüchen einzelner Tumorzellen gesehen worden waren, konnten nicht gefunden werden. Diese vor allem von OZELLO (19, 20) zur Diskussion gestellten Zeichen einer beginnenden Invasion scheinen daher zumindest ein seltenes Ereignis zu sein.

Tumordinvasionen waren dadurch gekennzeichnet, daß die BM und die BL durchbrochen (bei geringer Invasion) oder völlig destruiert war (große Invasion). Dabei konnte bei dukталen Karzinomen der Vorgang der beginnenden Invasion lichtmikroskopisch dargestellt werden. Der Nachweis einer Invasion aus einem lobulären Karzinom erforderte dagegen feinere histologische Untersuchungsmethoden, wie Semidün-

schnitt-Technik. Für eine weitgehend sichere Beantwortung der Frage einer beginnenden Invasion scheint daher die Lichtmikroskopie nicht auszureichen.

Bei invasiven Karzinomen größerer Ausdehnung waren die BM und die BL, unabhängig vom histologischen Typ des Karzinoms, völlig destruiert. Einen wichtigen Aspekt lieferte dabei die Tatsache, daß dies auch für hochdifferenzierte tubuläre Karzinome zutraf. Da diese im HE-Präparat oft nur sehr schwer von bestimmten Formen sklerosierender Adenosen zu unterscheiden sind, könnte durch die ergänzende Beurteilung der BM, die bei den Adenosen immer weitgehend intakt ist, die klinische Diagnostik erheblich erleichtert bzw. präzisiert werden.

Welche morphologischen Veränderungen der BM letztlich eine Tumordinvasion zulassen, konnte auch mit dieser Arbeit nicht beantwortet werden. Die von einigen Autoren beschriebenen periduktalen Elastosen (6, 15, 18) scheinen zwar eine wichtige Rolle bei der beginnenden Invasion zu spielen, die Frage nach den morphologischen und biochemischen Prozessen, die letztlich zur Destruktion der BM führen, muß aber offen bleiben. Durch verfeinerte histologische Methoden scheint es jedoch möglich, genaueres über diese Mechanismen zu erfahren.

V. ZUSAMMENFASSUNG

50 unveränderte Brustdrüsen, 19 periduktale Entzündungen, 122 gutartige Veränderungen (Fibrosen, Adenome, Fibroadenome, Mastopathien I. Grades), 53 sogenannte dysplastische Veränderungen (Mastopathien II. und III. Grades), 18 Carcinoma lobulare in situ (CLIS), 32 Karzinome mit beginnender Invasion und 67 große invasive Karzinome wurden mit Hilfe konventioneller Lichtmikroskopie (Versilberung nach NOVOTNY), Semidünnschnitt-Technik und Transmissions-Elektronenmikroskopie bezüglich ihrer Basalmembran (BM)- und Basallamina (BL)-Veränderungen untersucht. Dabei sollte gezeigt werden, daß der Grad der BM- und BL-Alteration eng verbunden ist mit dem Grad der Epithelzellatypie, und daß invasive Karzinome auf dem Boden von destruierten BMen entstehen.

Außerdem sollten die Fragen beantwortet werden, ob es BM- und BL-Veränderungen gibt, die auf eine drohende Invasion hinweisen, oder anhand derer eine Invasion an anderer Stelle wahrscheinlich gemacht werden könnte.

Die Untersuchung erbrachte folgende Ergebnisse:

1. BM und BL bilden bei unveränderten Brustdrüsen und bei benignen Brustdrüsenerkrankungen eine geschlossene intakte Struktur. Bei CLIS und nichtinvasiven dukta-
len Karzinomen ist die BM ebenfalls erhalten, die BL wies dagegen an mehreren Stellen Lücken auf. Beginnende Invasionen waren durch Brüche sowohl in der BL als auch in der BM gekennzeichnet. Dabei konnten zwei Formen der "Mikroinvasion" unterschieden werden:
 - a) Durchbrüche einzelner Tumorzellen durch die BM und die BL an mehreren Stellen bei starken BM-Alterationen;
 - b) Durchbrüche ganzer Tumorzapfen durch die BM und die BL an einzelnen Stellen.
2. BM-Veränderungen in Form von Kontinuitätsunterbrechungen und Aufsplitterungen fanden sich besonders bei Entzündungen, Mastopathien, CLIS und nichtinvasiven dukta-
len Karzinomen. Dabei war die BM besonders bei

den CLIS, nichtinvasiven dukta-
len Karzinomen und bei
Entzündungen deutlich verdünnt. Diese BM-Verände-
rungen zeigten, ausgehend von den Mastopathien über
die CLIS und nichtinvasiven dukta-
len Karzinome, eine
Zunahme an Ausprägung und Häufigkeit, und scheinen
somit vom Grad der Epithelzellatypie abzuhängen. Bei
den Entzündungen sind sie durch die Lymphozytenin-
filtration bedingt.

3. Obwohl somit bei allen CLIS und nichtinvasiven dukta-
len Karzinomen starke BM-Destruktionen gefunden wer-
den können, und Beobachtungen an beginnenden Inva-
sionen bei dukta-
len und lobulären Karzinomen den
Schluß zulassen, daß invasive Karzinome ihren Ausgang
von ihren in situ Formen nehmen, kann keine Aussage
darüber gemacht werden, welche BM-Veränderungen eine
Tumordinvasion bedingen. Auch können in der Umgebung
von invasiven Karzinomen keine BM-Veränderungen be-
obachtet werden, die einen Hinweis auf diese Invasion
bieten.
4. Hochdifferenzierte tubuläre Karzinome, die im HE-Prä-
parat oft sehr schwer von bestimmten Formen sklero-
sierender Adenosen zu unterscheiden sind, zeigen im
Gegensatz zu diesen in allen Fällen eine völlig de-
struierte BM. Diese Tatsache legt die ergänzende Be-
urteilung von BM-Veränderungen anhand von Versilbe-
rungspräparaten zur Differenzierung dieser Brustdrüsen-
veränderungen in der Routinediagnostik nahe.

VI. A N H A N G I

Tabellen

Tab. 1: Basalmembran (BM)-Veränderungen bei Brustdrüsenerkrankungen

Diagnosen	N	Abgrenzbare BM		BM-Kontinuität*		Veränderungen d. BM-Struktur*		Bindegewebe*	
		N	n*	Dicke μ s	unterbrochen durchbrochen völlig aufgelöst wellige BM	Ausstülpungen Neubildungen Ausbuchtungen	Aufspaltungen Zerfaserungen verdichtet zersplittet		
Unveränderte Brustdrüsen									
Azini und Endstücke	50	100	1,6	0,6	18	4		12	34
Intralob. term. Ductuli	50	98	2,3	0,8	22	8	32	18	6
Extralob. term. Ductuli	48	91	2,7	0,8	15	10	91	31	
Große Gänge	45	83	3,0	0,9	14	16	84	20	2
Periduktale Entzündungen	19	88	1,5	0,8	82		12	71	100
Fibrosen									
Azini und Endstücke	23	96	1,7	0,7	9	4	4	35	39
Gänge	41	86	2,7	1,0	28	5	89	17	20 10
Adenome u. Adenosen	19	100	1,6	0,6	32	26	5	37	37
Fibroadenome	48	27	2,3	0,7	8		42	6 13	6 90
Mastopathien:**									
I. Grades	59	98	2,3	0,7	14	7	46 7	3 15	17
II. Grades	20	100	2,2	0,8	20	5	35 35	40	15
III. Grades	14	100	1,9	0,6	14		43 29 14	29	2 7
Zysten mit apokr.Metapl.	35	100	3,0	1,2		3	97	9 11	6
" ohne apokr.Metapl.	37	51	3,6	1,2			11	3 6	3 70
Papillome/Papillomatosen	17	59	3,1	1,1	41		12 88	29	6 35
Carcinoma lob. in situ	18	100	1,4	0,5	50	11	50 6 6	67	
Mikroinvasive lob. Ca	3	100	1,0	0,3			67	67	
Nichtinvasive dukt. Ca	33	94	1,7	0,7	33		18 42 52	27	12
Mikroinvasive dukt. Ca	29	93	1,5	0,7	35 100		24 28 76 76	3	83
Invasive Karzinome ohne Lymphozyteninfiltr.									
Hochdifferenzierte Ca	18					100		89	11
Anaplastische Ca	20					100		85	15
mit Lymphozyteninfiltr.	29					100		7	97

* Diese Angaben erfolgen in Prozent der absoluten Häufigkeit N

** Einteilung der Mastopathien nach PRECHTEL

Tab. 2: Normale Basalmembran (BM) und BM-Veränderungen im Bereich der Gänge von Brustdrüsen

Diagnosen	N	Abgrenzbare BM		BM-Kontinuität*		Veränderungen d. BM-Struktur*					Bindegewebe*				
	N	n*	Dicke μ s		unterbrochen	durchbrochen	völlig aufgelöst	wellige BM	Ausstülpungen	Neubildungen	Ausbuchtungen	Aufspaltungen	Zerfaserungen	verdichtet	zersplittet
Unveränderte Brustdrüsen	70	87	2,9	1,0	25			13	88		26	2			
Entzündungen	19	88	1,5	0,8	82			12			71				100
Fibrosen	41	86	2,7	1,0	28			5	89	17	20	10			
Papillome/Papillomatosen	1/	59	3,1	1,1	41			12	88		29	6	35		
Nichtinvasive dukt. Ca	33	94	1,7	0,7	33			18	42	52	27			12	
Mikroinvasive dukt. Ca	29	93	1,5	0,7	35	100		24	28	76	76	3	83		

* Diese Angaben erfolgen in Prozent der jeweiligen absoluten Häufigkeit N

Tab. 3: Normale Basalmembran (BM) und BM-Veränderungen im Bereich der terminalen Drüsenabschnitte der Brustdrüsen

Diagnosen	N	Abgrenzbare BM		BM-Kontinuität*		Veränderungen d. BM-Struktur*						Bindegewebe*			
	N	n*	Dicke μ s		unterbrochen	durchbrochen	völlig aufgelöst	wellige BM	Ausstülpungen	Neubildungen	Ausbuchtungen	Aufspaltungen	Zerfaserungen	verdichtet	zersplittert
Unveränderte Brustdrüsen	44	95	2,6	2,0	23			6	41			20	14		
Fibroadenome	48	27	2,3	0,7	8				42		6	13	6	90	
Mastopathien:**															
I. Grades	59	98	2,3	0,7	14			7	46	7	3	15	17		
II. Grades	20	100	2,2	0,8	20			5	35	35		40	15		
III. Grades	14	100	1,9	0,6	14				43	29	14	29	2	7	
Zysten mit apokr.Metapl.	35	100	3,0	1,2				3		97		9	11	6	
" ohne apokr.Metapl.	37	51	3,6	1,2					11		3	6	3	70	

* Diese Angaben erfolgen in Prozent der jeweiligen absoluten Häufigkeit N

** Einteilung der Mastopathien nach PRECHTEL

VII. A N H A N G II

Abbildungen

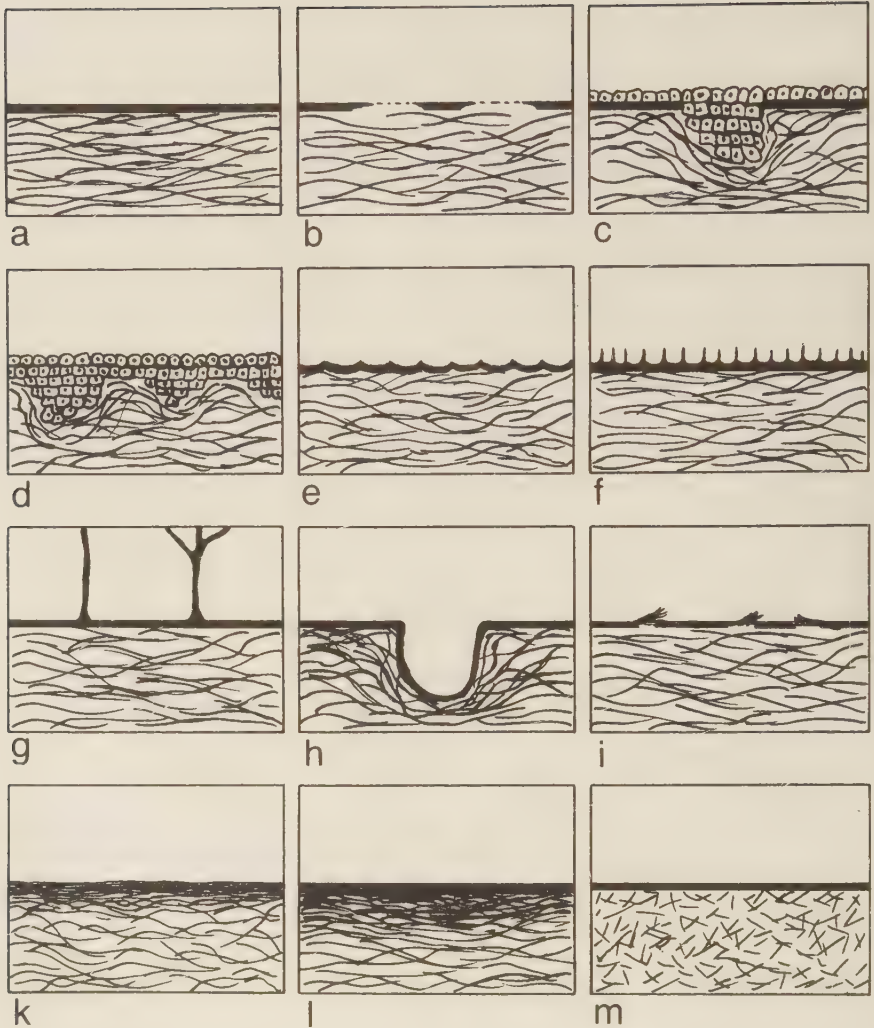


Abb. 1: Schematische Darstellung der Basalmembran-Beurteilungskriterien

- (a) unveränderte Basalmembran
- (b) Kontinuitätsunterbrechung der Basalmembran
- (c) Durchbruch von Zellen durch die Basalmembran
- (d) völlige Destruierung der Basalmembran
- (e) Basalmembran mit welliger Struktur
- (f) Basalmembran-Ausstülpungen
- (g) Basalmembran-Neubildungen
- (h) Basalmembran-Ausbuchtungen
- (i) Basalmembran-Aufsplitterungen
- (k) zerfaserte Basalmembran
- (l) nicht abgrenzbare Basalmembran mit verdichtetem Bindegewebe
- (m) zersplittertes Bindegewebe

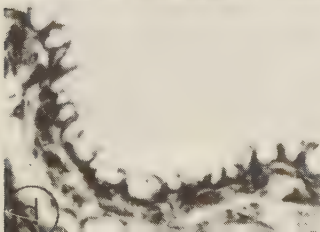
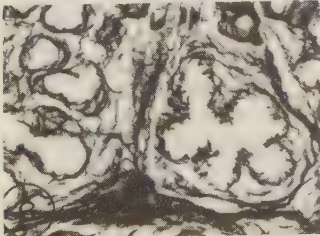
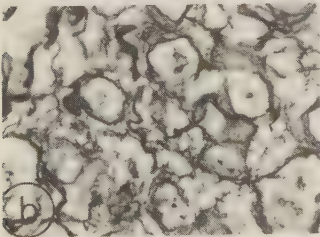
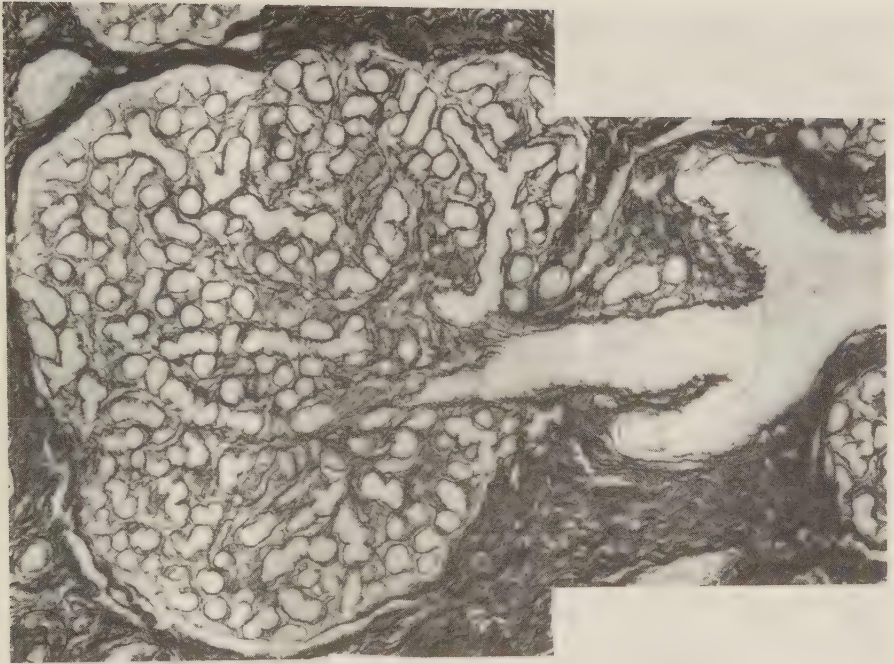


Abb. 2: Basalmembran um Azini und Drüsengänge eines unveränderten Drüsensystems, dargestellt durch Versilberung nach NOVOTNY.

- (a) Zusammenhängendes System aus Azini und terminalen Gängen (Vergr. 70-fach).
- (b-d) Ausschnittsvergrößerungen von Azini (b), terminalen intralobulären Duktuli (c) und terminalen extralobulären Gängen (d). Vergr. bei b und c 200-fach, bei d 500-fach). Deutlich sichtbar sind die Ausstülpungen der Basalmembran im Bereich der Gänge.

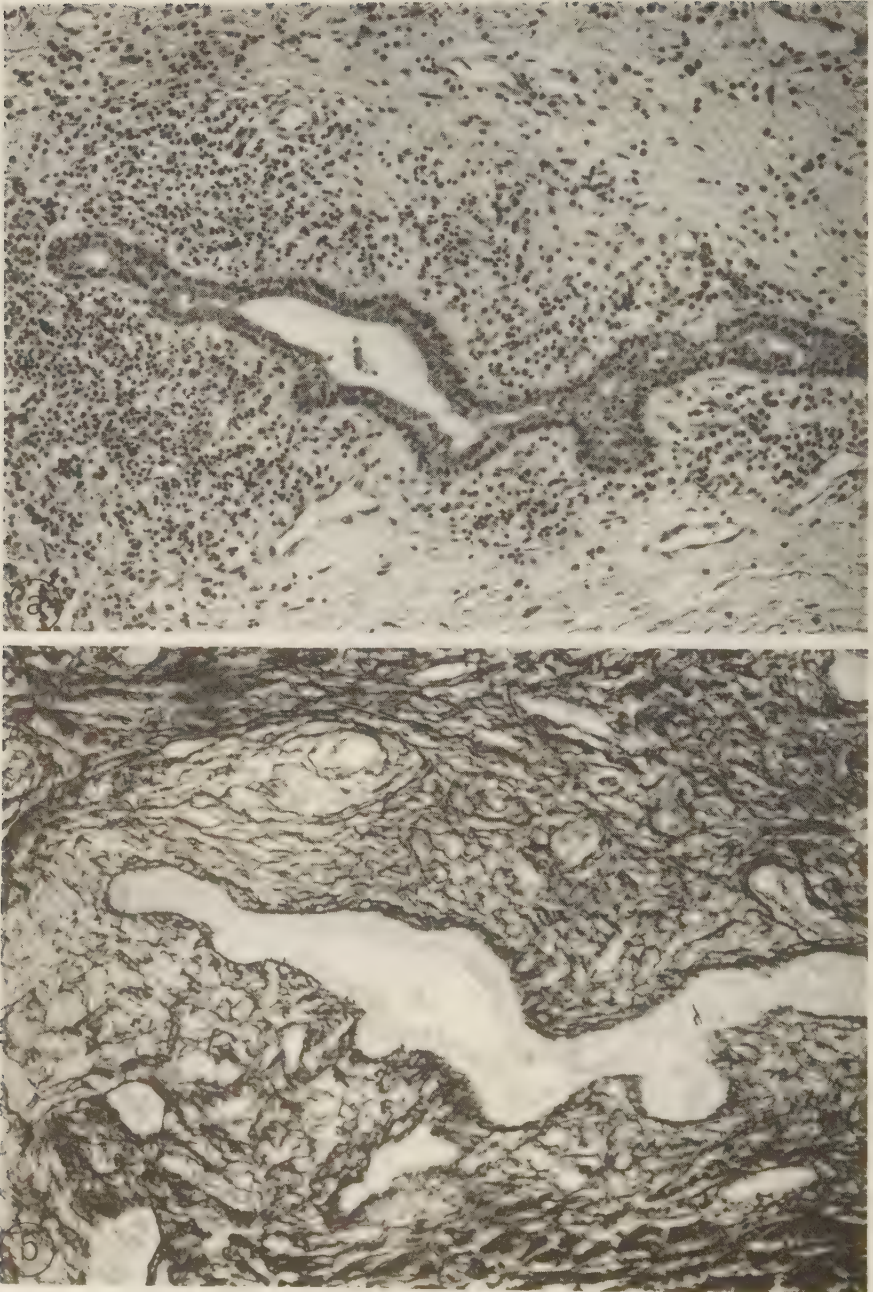


Abb. 3: (a und b): Periduktale lymphozytäre Infiltration mit Aufsplitterung und Kontinuitätsunterbrechungen der Basalmembran und einer Zersplitterungen des infiltrierten Bindegewebes; (HE und NOVOTNY; Vergr. 200-fach).

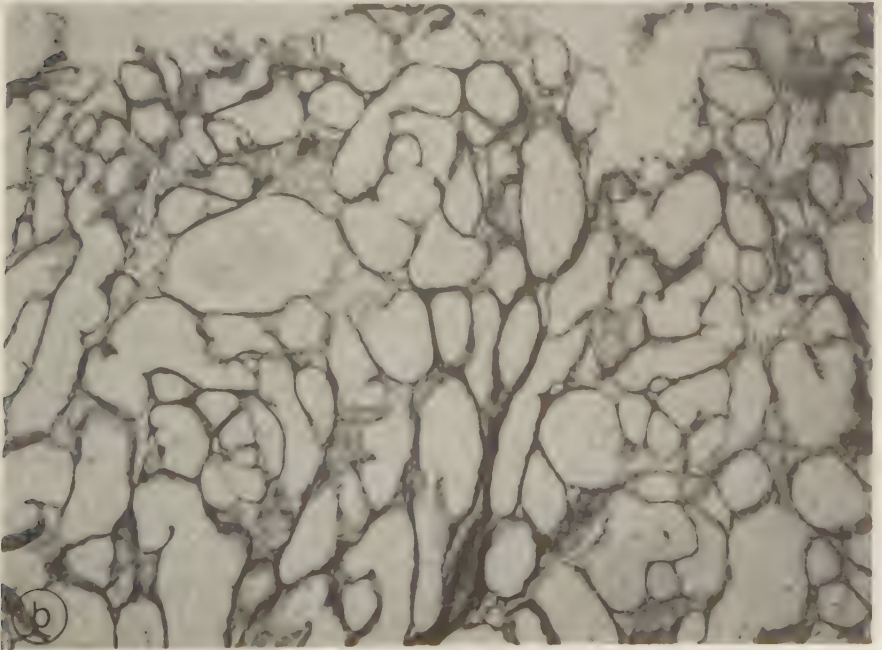
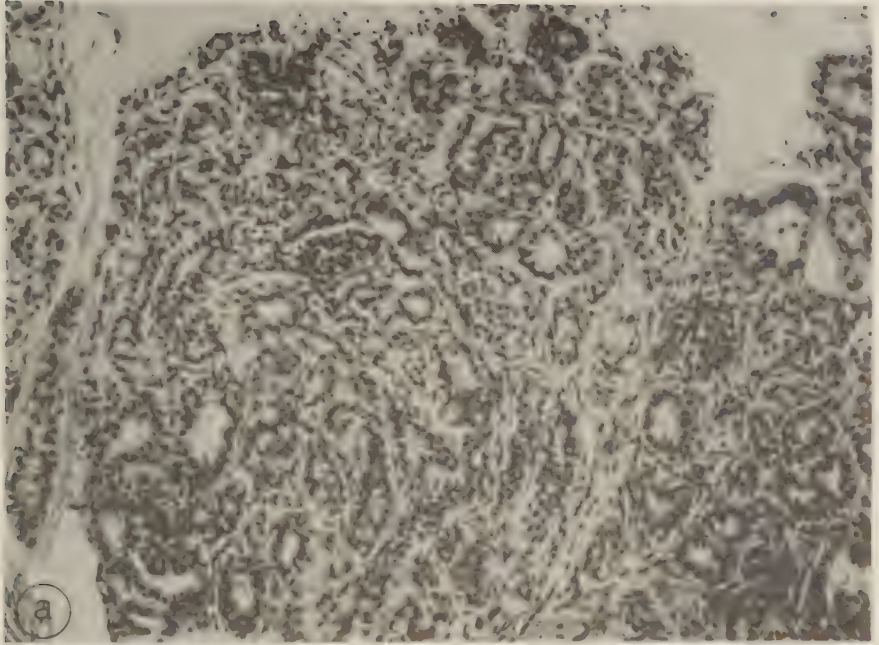


Abb. 4: (a und b): Brustdrüsenadenom; die Basalmembran zeigt kaum Unterschiede zu unveränderten Drüsen; (HE und NOVOTNY; Vergr. 200-fach).

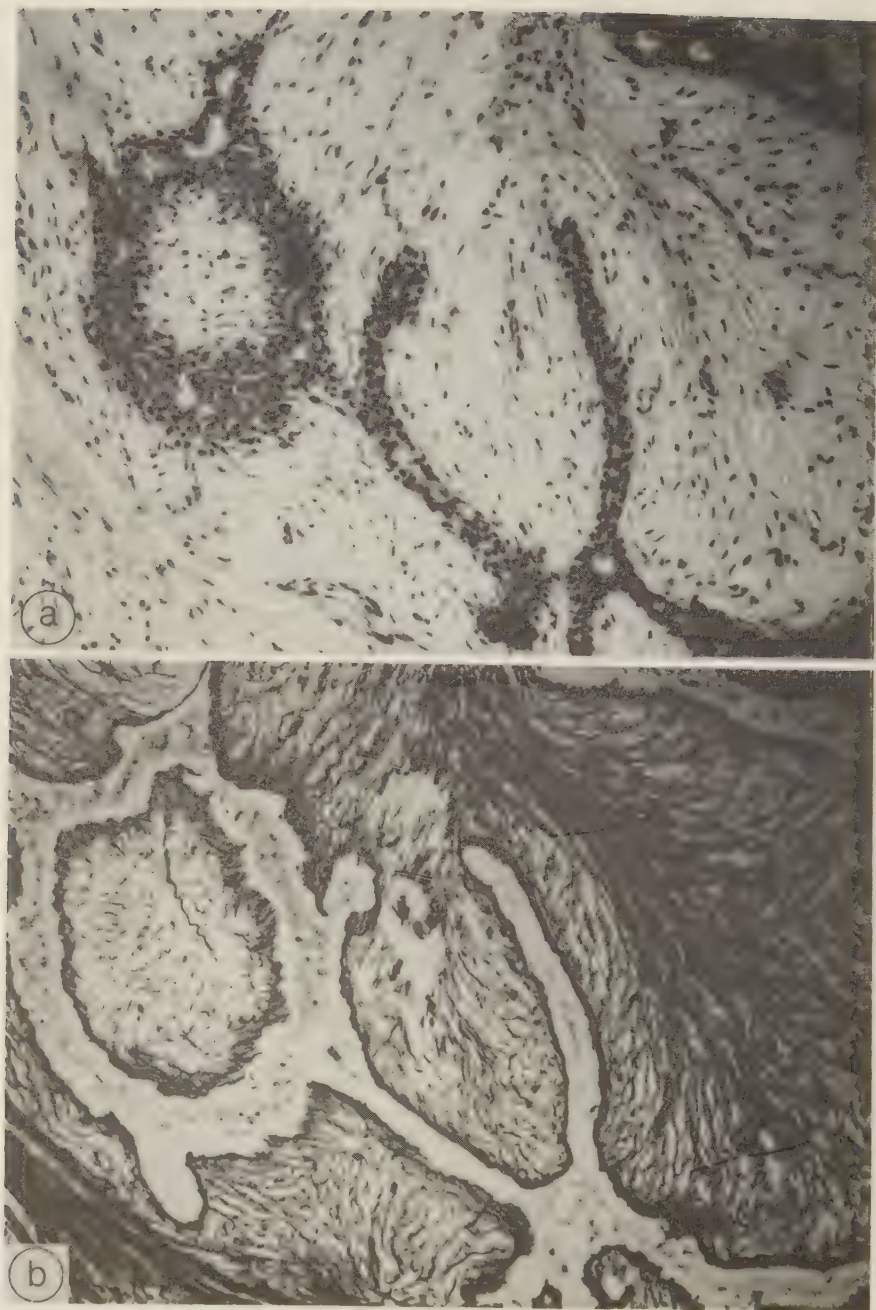


Abb. 5: (a und b): Fibroadenom einer Brustdrüse (HE und NOVOTNY; Vergr. 200-fach).
Die Basalmembran ist an vielen Stellen nur schwer vom umgebenden Bindegewebe abgrenzbar.

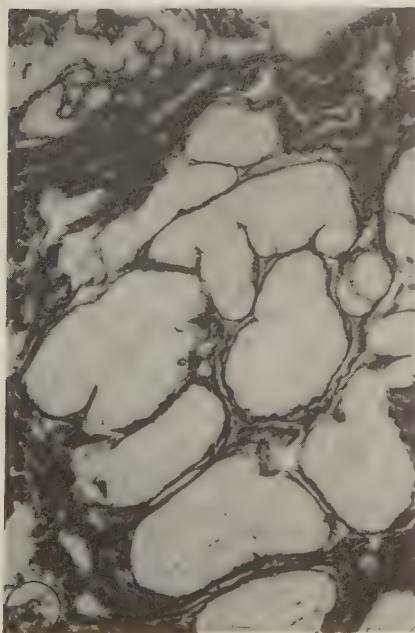
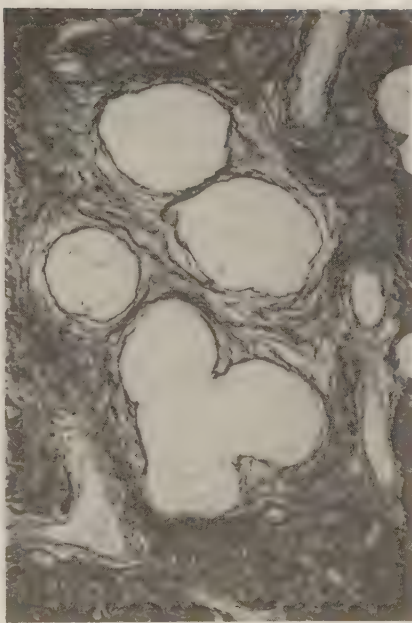
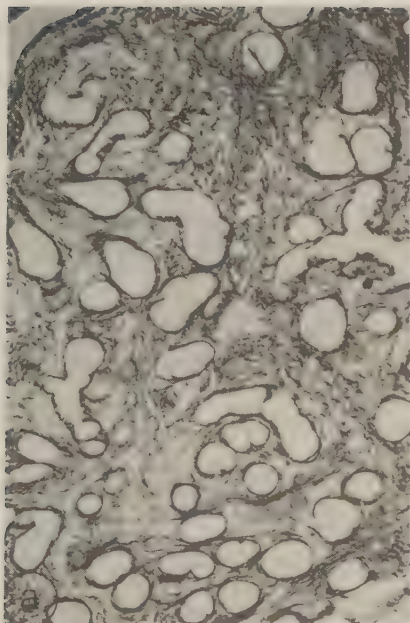


Abb. 6: (a) Mastopathie I. Grades
(b) Mastopathie II. Grades
(c) Mastopathie III. Grades
(nach PRECHTEL; Ver-
silberung nach NOVOTNY;
Vergr. 150-fach).

Man sieht eine deutliche
Zunahme der Basalmembran-
veränderungen mit steigen-
dem Grad der Epithelver-
änderung.

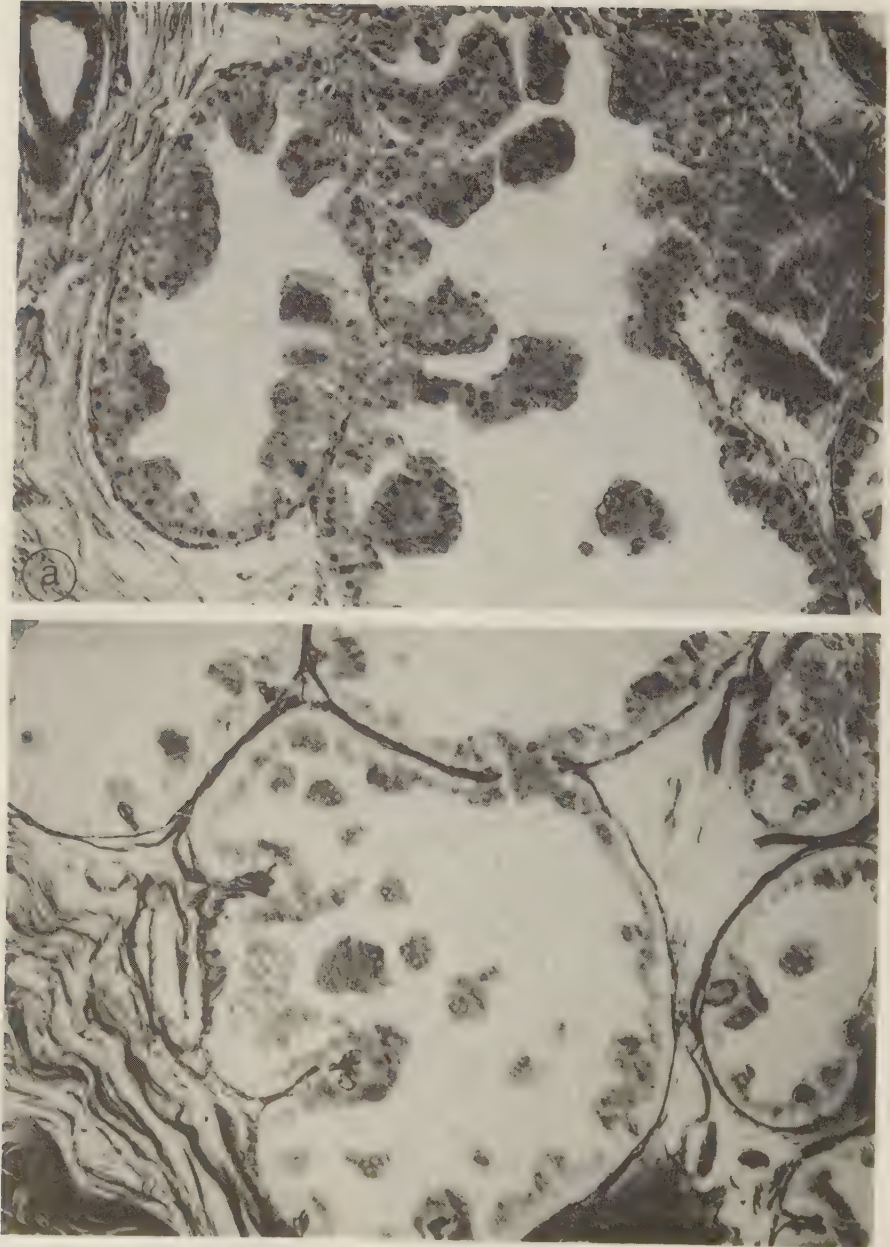


Abb. 1: (a und b): Zysten mit apokriner Metaplasie (HE und NOVOTNY; Vergr. 200-fach). Die Basalmembran zeigt deutliche Neubildungen.

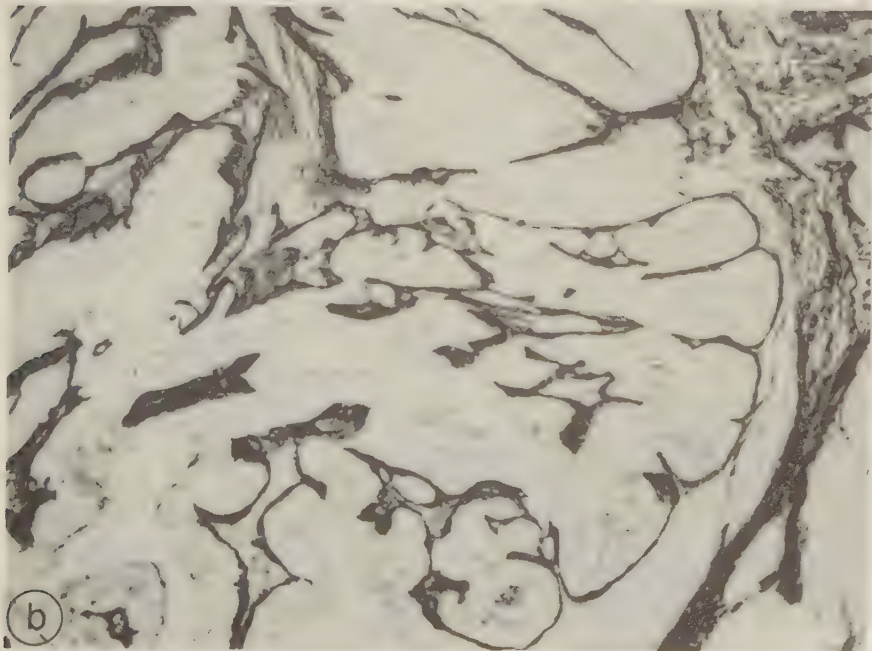
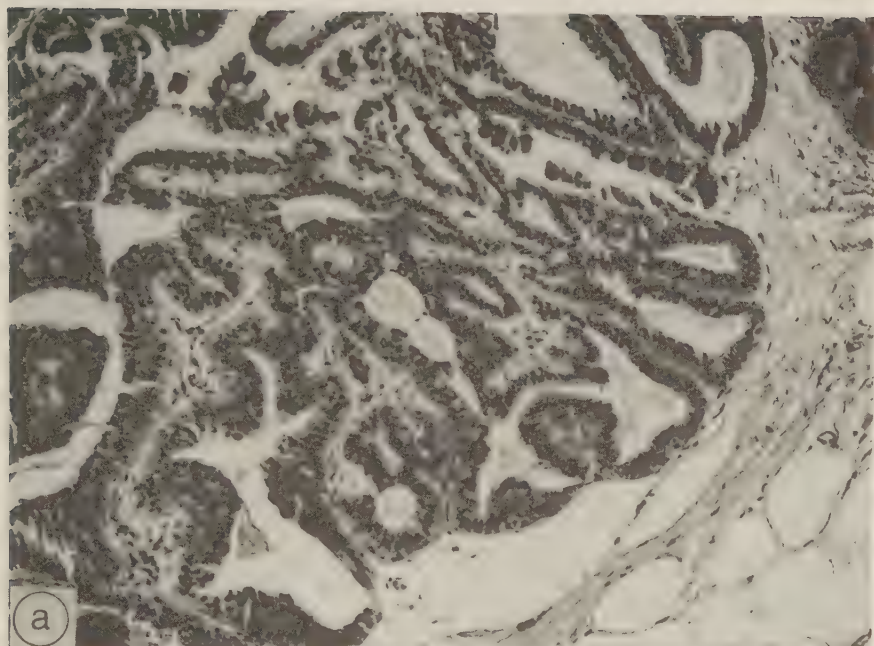


Abb. 8: (a und b): Dukcale Papillomatose mit charakteristischen Basalmembran-Neubildungen (HE und NOVOTNY; Vergr. 200-fach).

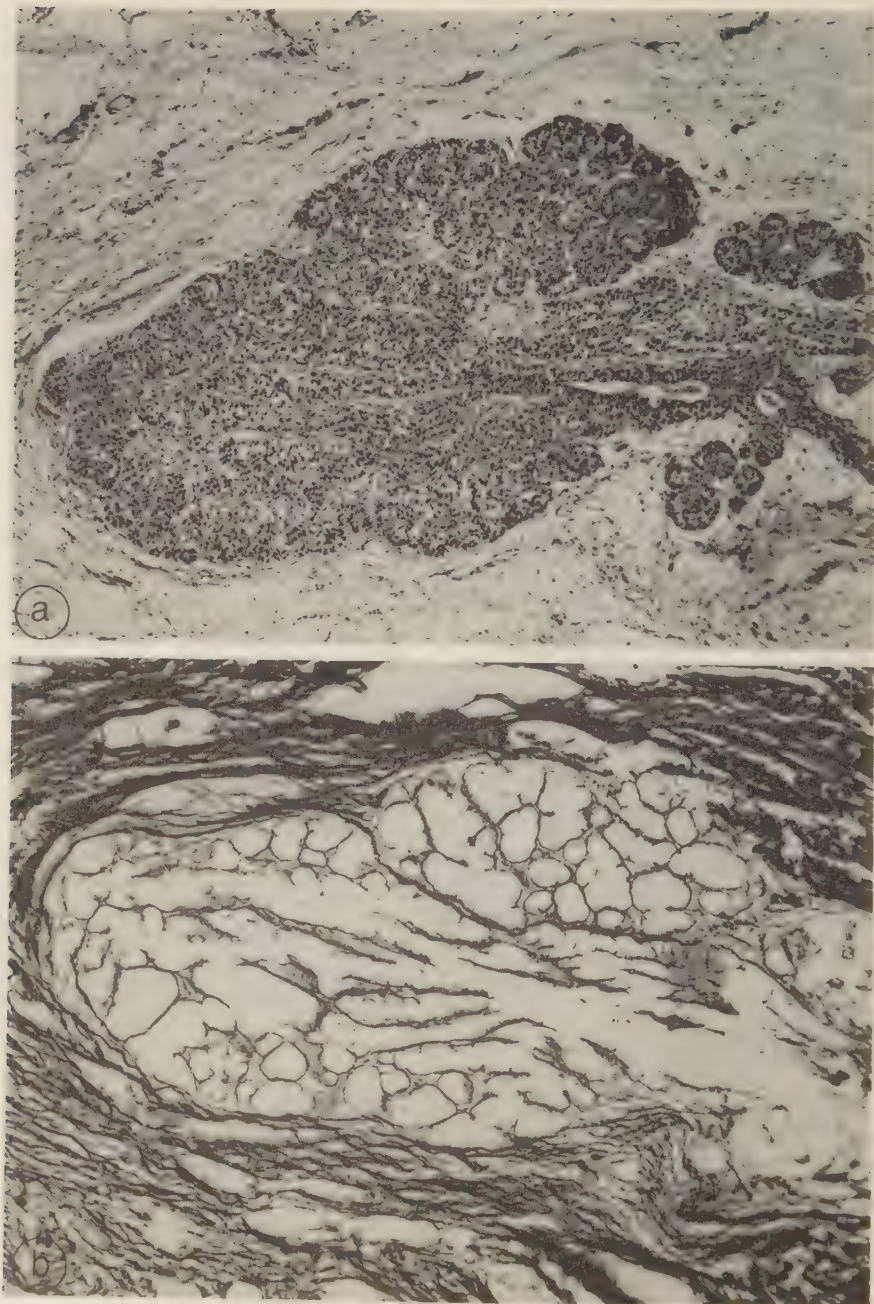


Abb. 9: (a und b): Lobulus mit Proliferationen der Azini bei einem Carcinoma lobulare in situ (HE und NOVOTNY; Vergr. 150-fach). Die Basalmembrangrenzen sind scharf; Aufsplitterungen und Ausstülpungen der Basalmembran sind deutlich sichtbar.

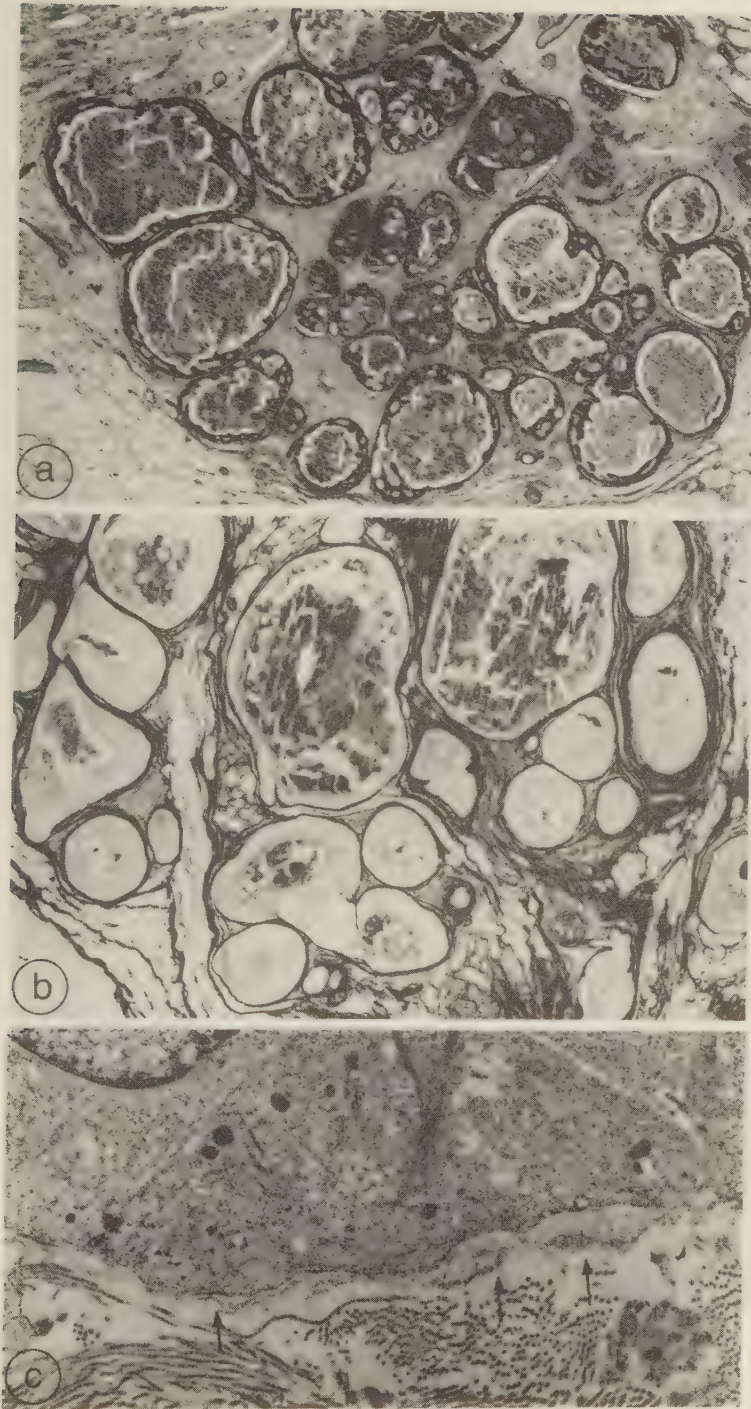


Abb. 10: (a und b): Ausgedehntes intraduktales Karzinom (HE und NOVOTNY; Vergr. 70- bzw. 115-fach). Die Basalmembran ist gut abgrenzbar und zeigt keine größeren Lücken. (c): Das intraduktales Karzinom weist Lücken und Brüche in der Basallamina auf (Pfeile); Tumorinvasionen in Form von Zelldurchbrüchen sind nicht nachweisbar. (EM; Vergr. 3450-fach).

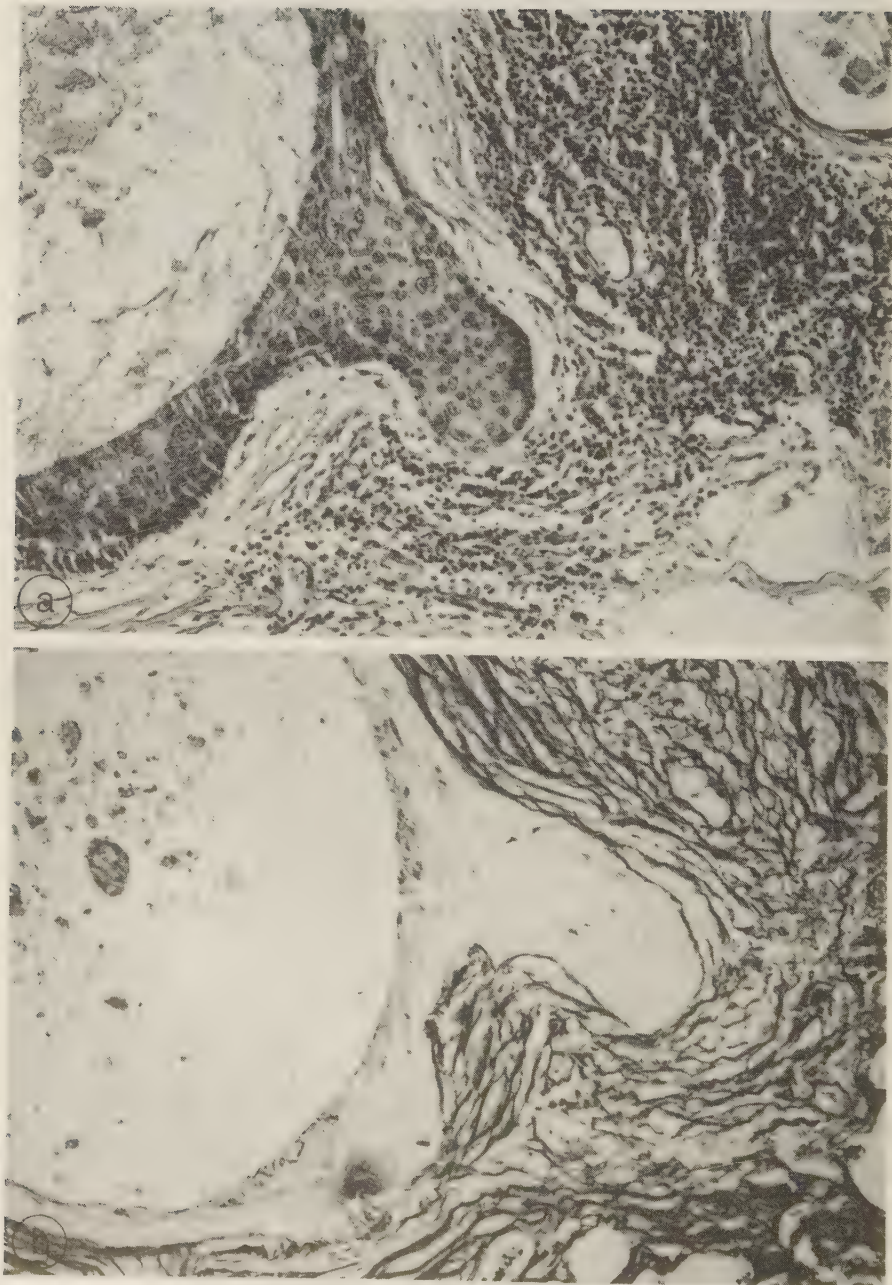


Abb. 11: (a und b): Intraduktales Karzinom ohne Invasionszeichen (HE und NOVOTNY; Vergr. 500-fach). Die Basalmembran ist trotz der deutlichen Ausbuchtung und Verdünnung intakt.

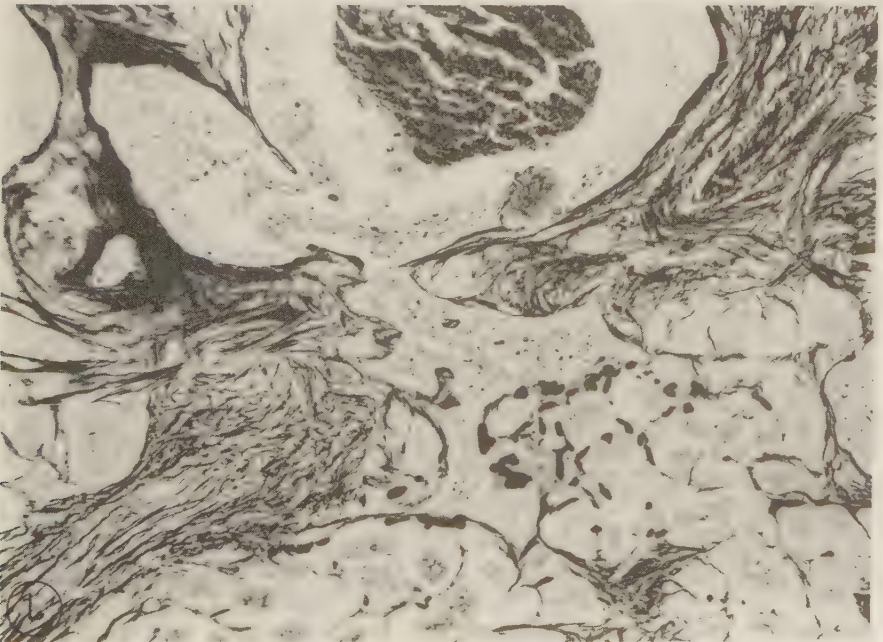
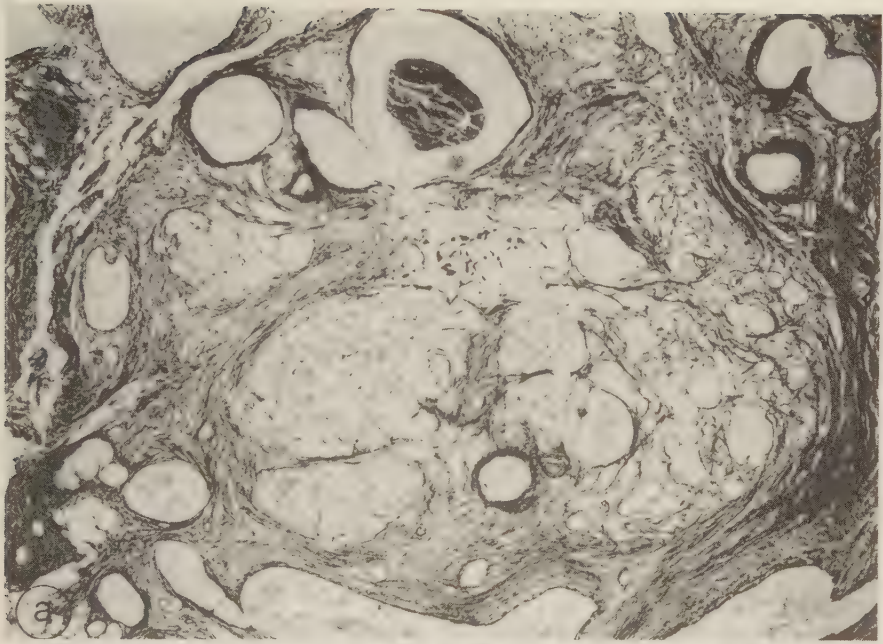


Abb. 12: (a und b): Mikroinvasives duktales Karzinom mit direkter Verbindung zwischen intraduktalem und invasiven Bereich; der Durchbruch durch die Basalmembran ist deutlich erkennbar. (NOVOTNY; Vergr. 85- bzw. 210-fach).

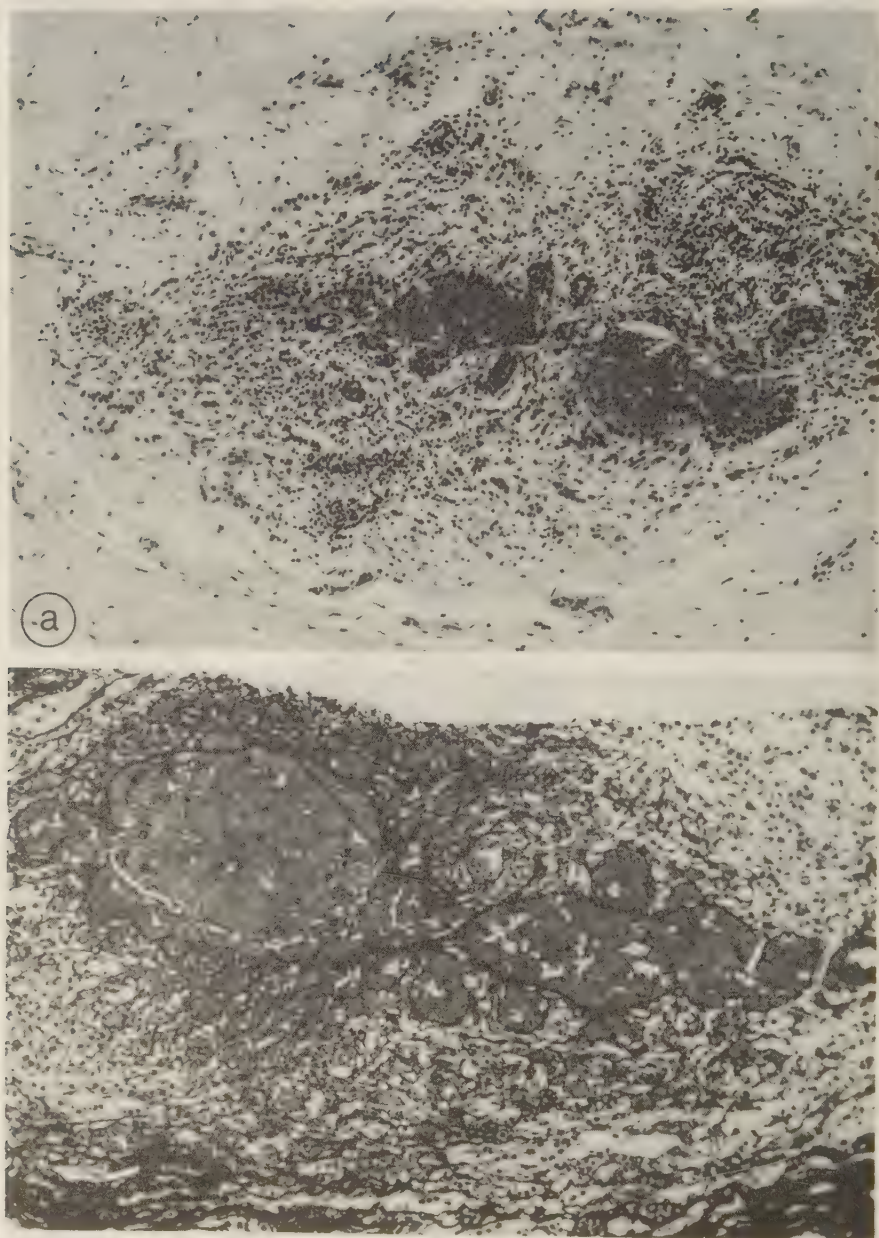


Abb. 13: (a) CLIS mit lymphozytärer Infiltration in der Umgebung und strahlenförmigen, soliden, kleinen Zellreihen als Zeichen der Invasion (HE; Vergr. 220-fach). (b) Nach Umbettung in Epon zeigt der Semidünnschnitt deutlicher die invasiven Zellreihen in der Umgebung, die Basalmembran ist teilweise gesplittert und von den Tumorzellen durchbrochen (MOVAT; Vergr. 220-fach).

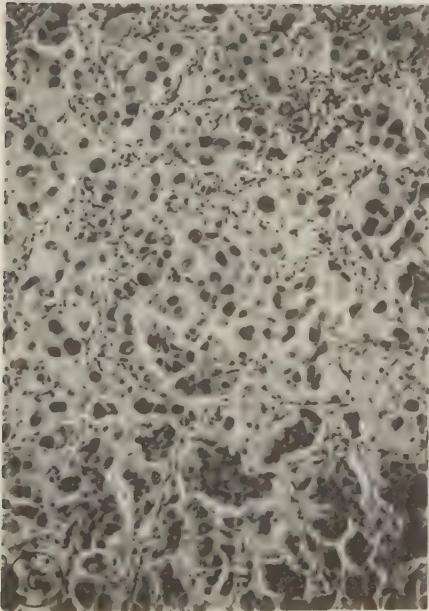
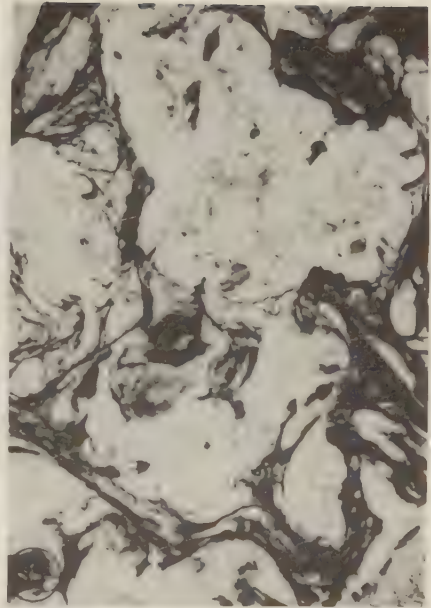
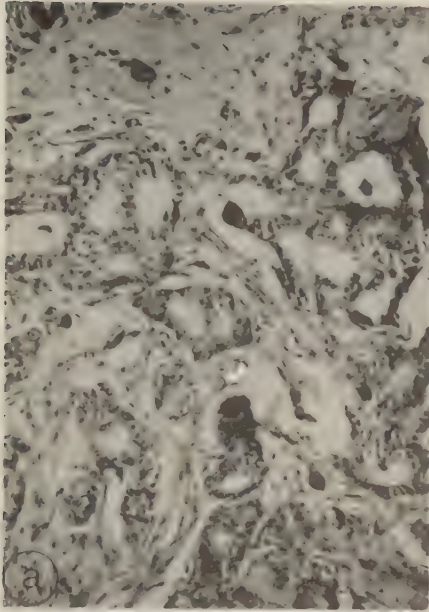


Abb. 14: (a und b): Invasives Karzinom ohne Lymphozyteninfiltration (HE und NOVOTNY; Vergr. 200-fach). Die Basalmembran ist destruiert, das Bindegewebe verdichtet. (c und d): Invasives Karzinom mit Lymphozyteninfiltration (HE und NOVOTNY; Vergr. 200-fach). Die Basalmembran ist völlig destruiert, das Bindegewebe zersplittert.

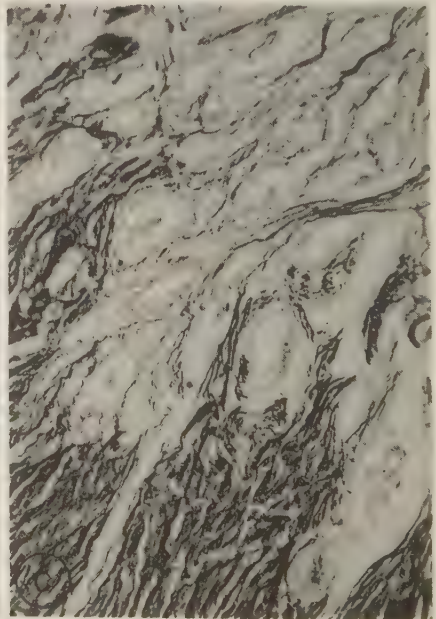
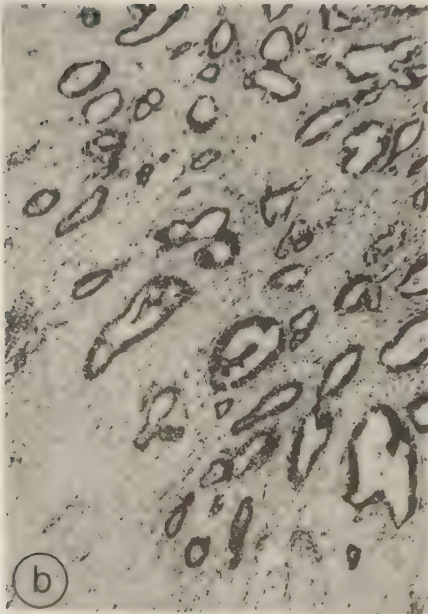
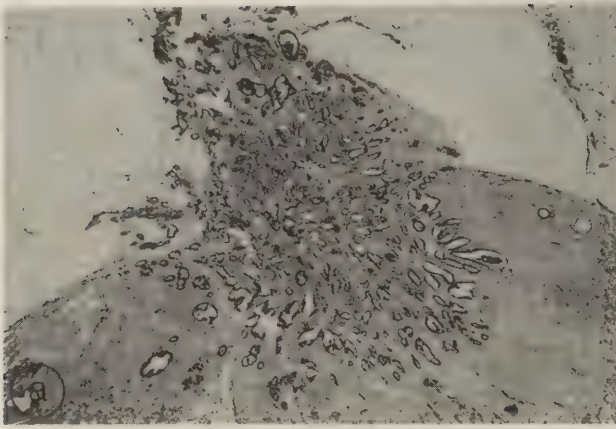


Abb. 15: Tubuläres Karzinom (a und b HE; c NOVOTNY; Vergr. 120- und 220-fach).
Die Basalmembran ist völlig destruiert.

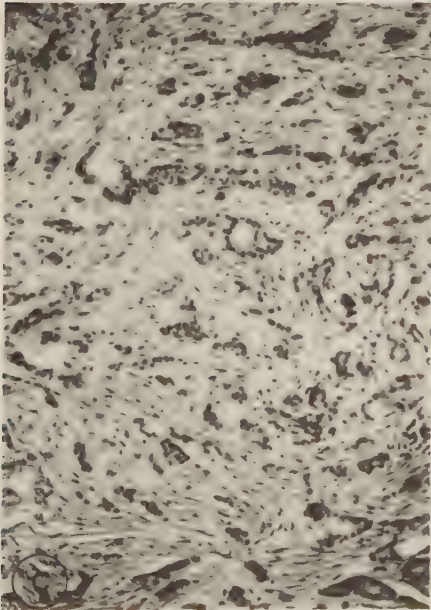
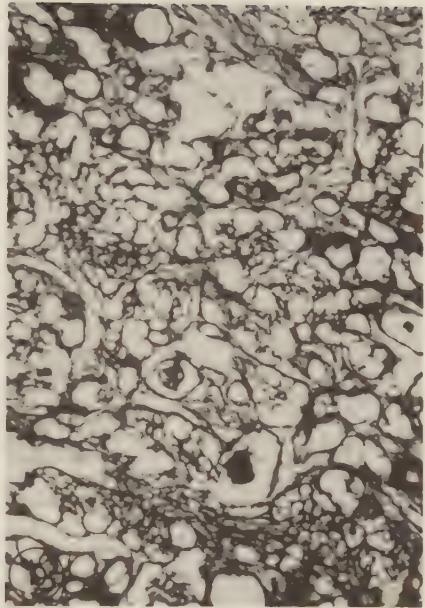
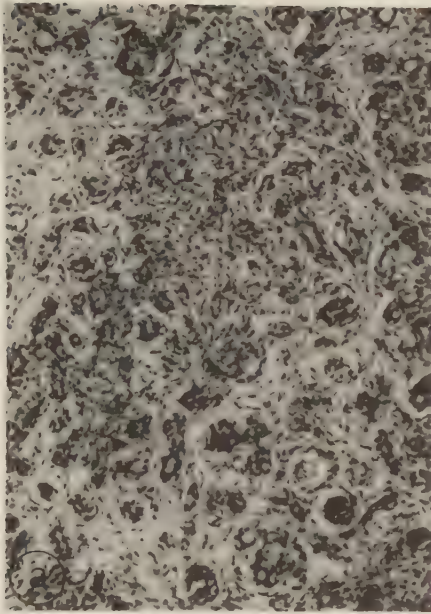


Abb. 16: Vergleich einer Adenose (a und b; HE und NOVOTNY; (Vergr. 220-fach) mit einem tubulären Karzinom (c und d; HE und NOVOTNY; Vergr. 220-fach). Den sehr ähnlichen Bildern in der HE-Färbung stehen erhaltene Basalmembranen bei der Adenose und völlig destruierte Basalmembranen bei dem tubulären Karzinom gegenüber.

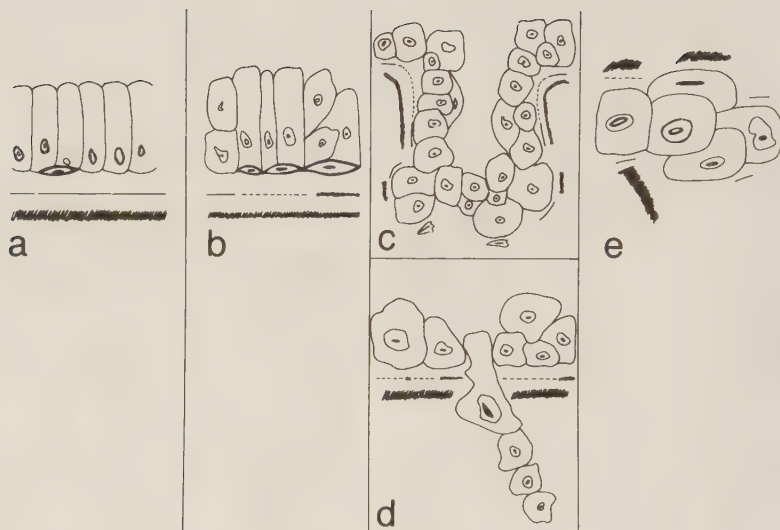


Abb. 17: Schema der Basalmembran (BM)- und Basallamina (BL)-Veränderungen bei gutartigen Brustdrüsenerkrankungen (a), nichtinvasiven Karzinomen (b), beginnender Tumorerinvasion (c und d) und bei invasiven Karzinomen (e).

Bei unveränderten Brustdrüsen und bei gutartigen Veränderungen findet man grundsätzlich eine intakte BM und BL (a). Intraduktales Karzinom zeigt Lücken und Brüche in der BL bei erhaltener BM (b). Bei der beginnenden Tumorerinvasion kann man zwei Formen unterscheiden: Durchbruch eines Tumorzapfens (c) oder einzelner Tumorzellen (d) durch die BM und die BL. Bei großflächig invasiven Karzinomen sind die BM und die BL völlig destruiert (e).

IX: LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERSEN, J.A.
The basement membrane and lobular carcinoma in situ of the breast
Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A 83: 245-250 (1975)
2. BASSLER, R.
Pathologie der Brustdrüse
In: Doer-Seifert-Uehlinger, Spez. path. Anatomie
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1978)
3. BÄSSLER; R.
Vergleichende elektronenmikroskopische Untersuchungen am Drüsenepithel und am sog. lobulären Karzinom der Mamma
Virchow Arch. path. Anat. Abt. A 346: 269-286 (1969)
4. BRODERS, A.C.
Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium
Jama 99: 1670-1674 (1932)
5. CARTER, D.; YARDLEY, J.H.; SHELLEY, W.M.
Lobular carcinoma of the breast, an ultrastructural comparison with certain duct carcinomas and benign lesions.
Hopkins med. J. 125: 25-43 (1969)
6. EGGER, H.; DRESSLER, W.
A contribution to the natural history of breast cancer.
I. Duct obliteration with periduktal elastosis in the center of breast cancer.
Arch. Gynecol. 231: 191-198 (1982)
7. FISCHER, E.R.
Ultrastruktur of the human breast and its disorders
A.J.C.P. 66: 291-375 (1976)

8. GALLAGER, H.S.; MARTIN, J.E.
The pathology of early breast cancer
In: Cancer of the breast, early and late.
Yearbook medical publishers, Chicago (1970)
9. GALLAGER, H.S.
The developmental pathology of breast cancer
Cancer 46: 905-907 (1980)
10. GROSSMAN, I.W.; RIGAUD, A.
Eosinophilic membranes of mammary terminal ducts and
acini, diagnostic significance of their absence in infil-
trating malignant lesions
Mt. Sinai J. med. NY 39: 112-118 (1972)
11. HAAGENSEN, C.D.
Diseases of the breast
W.B. Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto (1971)
12. HAMPERL, H.
The myoepithelia (myoepithelial cells)
Curr. Topics Path. 53: 161-220 (1970)
13. HAMPERL, H.
Zur Kenntnis des sog. Carcinoma lobulare in situ der
Mamma
Z. der Krebsforsch. 77: 231-246 (1972)
14. HAMPERL, H.
Über das infiltrierende Tumorwachstum
Virchows Arch. path. Anat. 340: 185-205 (1966)
15. HAMPERL, H.
Strahlige Narben und obliterierende Mastopathie
Virchows Arch. path. Anat. 369: 55-68 (1975)
16. HISS, W.
zitiert nach ROBB-SMITH, A.H.T.
The relationship of reticulin to other collagens
In: Recent advances in gelatin and glue research
Regamon Press, New York (1958)

17. LIOTTA, L.A.
Preferential digestion of basement membrane collagen
by an enzyme derived from a metastatic murine tumor
Proc. natn. Acad. Sci USA 76: 2268-2272 (1979)
18. LINELL; F.; LJUNGBERG, C.; ANDERSON, I.
Breast carcinoma; aspects of early stages, progression
and related problems
Acta path. Microbiol. Scand. Abt. A 272: 1-233 (1980)
19. OZELLO, L.
The behavior of basement membranes in intraductal
carcinoma of the breast
Am. J. Path. 35: 887-899 (1959)
20. OZELLO, L.
Ultrastructure of intraepithelial carcinomas of the
breast
Cancer 28: 1508-1515 (1971)
21. PRECHTEL, K.
Prospektive Untersuchung über Mastopathie und das
Fibroadenom der Mamma
In: GRUNDMANN, E.; BECK, L.: Brustkrebsfrüherkennung
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York (1978)
22. ROSEN, P.P.; BRAUN, D.W.; KLINNE, D.E.
The clinical significance of pre-invasive breast cancer
Cancer 46: 919-925 (1980)
23. ROSEN, P.P.; SENIE, R.; SCHOTTENFELD, D.; ASHIKARI, R.
Noninvasive breast carcinoma
Ann. Surg. 189: 377-382(1979)
24. TULUSAN, A.H.
A contribution to natural history of breast cancer
III. Changes in the basement membrane in breast cancer
with stromal microinvasiones
Arch. Gynecol. 231: 209-218 (1982)

25. VRACKO, R.
Basal lamina scaffold-anatomy and significance for
maintenance of orderly tissue structure
Am. J. Path. 77: 314-346 (1974)
26. WELLINGS, S.R.
On the origin and progression of ductal carcinoma in
the human breast
J. Nat. Cancer Inst. 50: 1111-1118 (1973)
27. WELLINGS, S.R.
An atlas of the human breast with special reference
to possible precancerous lesions
J. Nat. Cancer Inst. Voc. 55 No. 2 (1975)

D A N K S A G U N G

Herrn Professor Dr. K.G. Ober danke ich, daß ich die Arbeit in seinem Hause durchführen durfte.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Priv.Do. Dr. A.H. Tulusan für seine Bemühungen und seine stets freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Außerdem möchte ich Frau Andres-Deuring (Fotolabor) und Frä. Ramming (Histo-Labor II) recht herzlich für ihre tatkräftige Unterstützung danken.

Lebenslauf

1. Angaben zur Person:

Name: Werner Friedrich Grünsteidel
Geburtsdatum: 04. 11. 1954
Geburtsort: Gunzenhausen
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet
Eltern: Maria Grünsteidel, geb. Huber
Friseurmeisterin
Fritz Grünsteidel
verstorben am 24. 06. 1975
Ehefrau: Jutta Grünsteidel, geb. Endner
Buchhändlerin

2. Schulbildung:

1961 - 1965: Volksschule Gunzenhausen
1965 - 1974: Simon-Marius-Gymnasium Gunzenhausen
Reifeprüfung: 22. 06. 1974

3. Studium:

SSM 1976: Universität Erlangen:
Philosophie, Kunstgeschichte, Musik-
wissenschaften
WSM 76/77: Universität Erlangen:
Sport, Physik für das Lehramt
SSM 1977 -
WSM 1983 : Universität Erlangen:
Medizin
Ärztliche Vorprüfung: 20. 03. 1979
1. Staatsexamen : 20. 03. 1980
2. Staatsexamen : 20. 08. 1982
3. Staatsexamen : 02. 11. 1983

4. Sonstiges:

Vom November 1974 bis zum Februar 1976 war ich zum
Zivildienst als OP - Pfleger an der Chirurgischen
Universitätsklinik Erlangen eingezogen.

Erlangen, den 9.11.83

Werner F. Grünsteidel

